

## **ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Ano letivo 2015/2016

**Estado de depressão, ansiedade e qualidade de vida de mulheres com endometriose e dor pélvica crónica.**

Maria João Fernandes Gonçalves<sup>1</sup>

Orientação: Dra. Márcia Sofia Alves Caxide e Abreu Barreiro<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Estudante do 6.º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço eletrónico: mariajoao1608@gmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313, Porto

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia no Centro Hospitalar do Porto, Diretora do Centro de Procriação Medicamente Assistida do CHP, Professora auxiliar convidada no ICBAS.

Afiliação e Endereço: CHP-HSA e ICBAS (Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313, Porto)

"La femme n'est victime d'aucune mystérieuse fatalité : il ne faut pas conclure que ses ovaires la condamnent à vivre éternellement à genoux."

Simone de Beauvoir

## **Resumo**

**Introdução:** A endometriose é uma doença ginecológica benigna crónica, complexa e multifatorial, de etiopatogenia incerta, comum na idade reprodutiva. Caracteriza-se pela presença de tecido endometrial ectópico e associa-se a dor pélvica crónica e morbilidade contribuindo, para tal, o atraso entre o início dos sintomas e o diagnóstico.

**Objetivos:** Perceber a associação entre endometriose e dor pélvica crónica, espectro de dor e lesões e estratégias de avaliação da dor; abordar os principais aspetos psicopatológicos inerentes com recurso a estudos atuais; perceber a evolução terapêutica, limitações e desafios futuros.

**Desenvolvimento:** A maior incidência da endometriose é explicada pelo aumento dos fatores de risco e não apenas pela melhoria da capacidade diagnóstica. Recentes avanços devem-se à alteração do foco das lesões para a dor e à perceção de que as alterações inflamatórias podem prejudicar a barreira hemato-encefálica e outras áreas cerebrais, explicando o aumento da suscetibilidade nesta população para transtornos psiquiátricos. Acredita-se ainda que a reação inflamatória crónica, induzida pelas células endometriais ectópicas se associam à dor pélvica manifestada como dismenorrea, dispareunia, dor pélvica crónica, disúria e disquésia. Abordando a endometriose e dor pélvica crónica numa perspetiva holística, este trabalho centra-se no estado de depressão, ansiedade e qualidade de vida destas mulheres com especial atenção para a vida profissional e sexual. Aliado ao tratamento médico/cirúrgico, a compreensão da doença pela comunidade permite o diagnóstico precoce e capacita a gestão da sua condição de forma autónoma, conferindo mais qualidade de vida às pacientes.

**Conclusão:** As mulheres devem ser abordadas numa perspetiva biopsicossocial através de uma equipa multidisciplinar. Estudos clínicos de maior dimensão são necessários para investigar a fisiopatologia subjacente entre a endometriose, depressão e transtornos de ansiedade para encontrar novas terapêuticas, melhorar o prognóstico e evitar a recorrência.

## **Palavras-chave**

Endometriose; Dor Pélvica Crónica; Depressão; Ansiedade; Qualidade de vida;

## **Abstract**

**Introduction:** Endometriosis is a chronic, complex, multifactorial and benign gynaecological disease, with an uncertain etiopathogenesis, that is most common in the reproductive age. It is characterized by the presence of ectopic endometrial tissue which results in chronic pelvic pain and morbidity, mainly due to delays between the beginning of the symptoms and the diagnosis.

**Objective:** To understand the association between endometriosis and chronic pelvic pain, the spectrum of pain and lesions, and pain evaluation strategies; To approach the main inherent psychopathological aspects based on current studies; To percept the therapeutic evolution, its limitations and forthcoming challenges.

**Development:** The highest incidence of endometriosis is explained by the increased prevalence of its risk factors and not only by the improvements in the diagnostic capacity. Recent advances are due to the change of focus from the lesions to the pain and due to the understanding that inflammatory changes can affect the blood-brain barrier and other cerebral areas, explaining the increased susceptibility of this population to psychiatric disorders. It is believed that chronic inflammatory reactions induced by ectopic endometrial cells are associated with pelvic pain, expressed as dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain, dysuria and dyschezia. Approaching endometriosis and pelvic pain in a holistic perspective, this paper focus on the state of depression, anxiety and quality of life of these women with special focus on their professional and sexual life. Allied to the medical/ surgical treatment, awareness within the community may lead to an earlier diagnosis and help patients to manage their condition in an autonomous way, ultimately increasing their quality of life.

**Conclusion:** These women should be approached in a biopsychosocial perspective through a multidisciplinary team. Larger clinical trials are necessary to investigate the subjacent pathophysiology between endometriosis, depression and anxiety disorders, and ultimately find new therapeutics to improve the prognosis and avoid recurrence.

## **Key-Words**

Endometriosis; Chronic Pelvic Pain; Depression; anxiety; Quality of Life;

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Maria João Fernandes Gonçalves

Ano letivo 2015/2016

### **Agradecimentos**

À Dra. Márcia Sofia Alves Caxide e Abreu Barreiro, agradeço a liberdade concedida para a escolha do tema e a orientação de forma guiada no que concerne aos pontos fulcrais a focar, assim como a disponibilidade e o apoio, em todas as fases de elaboração desta dissertação.

Agradeço ainda aos meus familiares, amigos/colegas de curso, as opiniões válidas nas dúvidas que iam surgindo e as palavras de incentivo.

**Lista de abreviaturas**

AVD	Atividades da vida diária
BHE	barreira hemato-encefálica
DPC	Dor pélvica crónica
EAV	Escala Análoga Visual
EPI	Endometriose profunda infiltrativa
FIV	Fertilização in vitro
GnRH	hormona de libertação de gonadotrofinas
HRQoL	Qualidade de vida relacionada com a saúde
IUI	Inseminação intra-uterina
IMC	Índice de massa corporal
IO	Indução da ovulação
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRO	<i>Patient-reported outcomes</i>
PSMHS	<i>Endometriosis Patient Registry at Ponce School of Medicine and Health Sciences</i>
QoL	Qualidade de vida
ASRM	Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva
SF-36	<i>Short Forma 36</i>

## Índice

1	Introdução.....	1
2	Endometriose e dor pélvica crónica .....	2
2.1	Associação entre a endometriose e dor pélvica crónica .....	2
2.2	Avaliação da dor.....	3
2.3	Espectro de dor e lesões.....	4
2.4	Comorbilidades.....	5
3	Aspetos psicopatológicos da endometriose .....	5
3.1	Depressão e ansiedade.....	6
3.1.1	Estudos que avaliam sintomas depressivos e ansiosos em mulheres com e sem dor pélvica crónica .....	6
3.2	Qualidade de vida.....	8
3.2.1	Estudos que avaliam o impacto da endometriose e sintomas na qualidade de vida e produtividade do trabalho.....	9
3.2.2	Estudos que avaliam a qualidade de vida e satisfação sexual em mulheres com endometriose.....	11
4	Tratamento da endometriose e alívio/ reversão sintomática .....	14
5	Conclusão.....	17
6	Referências bibliográficas .....	19

## 1 Introdução

Descrita pela primeira vez pelo médico alemão Daniel Shroen em 1690 (1), a endometriose é uma doença ginecológica benigna comum em mulheres em idade reprodutiva, caracterizada por alterações nos recetores de estrogénio e de progesterona (2, 3).

É uma doença progressiva caracterizada pela presença de tecido endometrial em localização extrauterina (4), principalmente nos ligamentos uterinos, no peritонеu pélvico, nos ovários, no colo do útero, no septo retovaginal e no sigmóide (5) (o trato intestinal é o local mais comumente afetado e 70-93% dos implantes de endometriose estão no rectossigmóide (6) e em casos raros, no diafragma, pleura e pericárdio(7).

A classificação da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) identifica quatro estadios de endometriose (I-mínimo, II-leve, III-moderado e IV- grave), dependendo da localização, extensão e profundidade dos implantes endometriais, presença e severidade de adesões, presença e tamanho dos endometriomas ováricos (8).O diagnóstico é baseado na história individual (sinais e sintomas), no exame ginecológico e em técnicas de imagem como a ecografia pélvica transvaginal e abdominal e a ressonância magnética. O gold standard é a confirmação histológica dos implantes visualizados durante a laparoscopia (9).

A incidência de endometriose em diferentes estudos varia entre 5-15% em mulheres em idade reprodutiva e 2-5% em mulheres na pós-menopausa, atingindo 40 a 50% em mulheres inférteis e até 90% das mulheres com dor pélvica (10,11,12). A endometriose profunda infiltrativa (EPI), definida como a presença de endometriose que penetra mais que 5 mm abaixo da superfície peritoneal e afeta as estruturas anatómicas pélvicas, tem uma incidência estimada de 20% em mulheres com endometriose (11, 13-15).

Nos EUA, a endometriose é a terceira causa de internamento hospitalar por razões ginecológicas (16). O aumento da incidência de endometriose, ao longo da última década, é explicado não só por uma melhor capacidade diagnóstica, mas também por um aumento de fatores de risco. Tal como foi confirmado por estudos familiares e de gémeos (5, 17), fatores genéticos e epigenéticos desempenham um papel importante na patogénese da endometriose (18), com forte evidência de que esta doença complexa resulta da interação entre fatores ambientais e genéticos (19), apesar de permanecerem por esclarecer os seus mecanismos de início e progressão



(20). Alguns dos fatores de risco identificados foram os seguintes: obstrução de fluxo menstrual (como anomalias müllerianas); a exposição ao dietilestilbestrol in útero; exposição prolongada ao estrogénio endógeno (menarca precoce, menopausa tardia ou obesidade); nuliparidade; ciclo menstrual de curta duração; baixo peso ao nascer; exposição a químicos de desregulação endócrina (7, 21) e baixo índice de massa corporal (IMC) (22, 23). Assim, acredita-se que a endometriose pode resultar de diversas anomalias anatómicas ou bioquímicas da função uterina, sendo uma das teorias mais aceites a da menstruação retrógrada (refluxo de detritos menstrual contendo células endometriais viáveis para a cavidade pélvica) (24).

A endometriose pode ser assintomática ou associada a dor tão intensa que limita a qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL)(25), tendo-se verificado que as mulheres que sofrem de endometriose apresentam maior suscetibilidade a apresentarem transtornos mentais. O diagnóstico é, muitas vezes, tardio em ambas as situações, levando a frustrações (26).

## **2 Endometriose e dor pélvica crónica**

### **2.1 Associação entre a endometriose e dor pélvica crónica**

Acredita-se que a reação inflamatória crónica induzida pelas células endometriais ectópicas resulta numa variedade de sintomas em que a dor pélvica representa o principal problema clínico da doença, manifestando-se como dismenorreia, dispareunia, dor pélvica crónica (DPC) e, menos frequentemente, como disúria (em caso de envolvimento da bexiga) e disquésia (em caso de envolvimento do intestino), bem como fadiga e infertilidade(27-29). Segundo a ASRM, a presença e a intensidade da dor não está significativamente relacionada com a fase da doença (9, 30, 31).

A dor pélvica pode ser cíclica ou crónica, sendo muitas vezes incapacitante, apresenta-se como a queixa mais pronunciada com impacto sobre todas as atividades da vida diária (AVD), como a capacidade de trabalho e funcionamento psicossocial(4, 8). Deste modo, há uma interferência na saúde das mulheres a nível holístico(32) e como o local da doença e o tipo de dor são variáveis, é difícil a avaliação da dor como queixa isolada (33). A DPC é definida como uma dor não-menstrual ou não-cíclica, com duração de, pelo menos, seis meses, forte o suficiente para interferir com as AVD e exigir tratamento médico ou cirúrgico. A dismenorreia, também conhecida como

cólicas menstruais, é a dor pélvica que ocorre antes ou durante um período menstrual (34).

A associação epidemiológica entre a endometriose e a DPC é sugerida pela observação de que, entre as mulheres submetidas a laparoscopia, a endometriose é encontrada em 1/3 das que foram alvo de uma cirurgia para a DPC, em comparação com apenas 5% das que não têm infertilidade ou DPC (35, 36). Apesar de acreditar-se que a dor associada à endometriose seja devida a lesões, a causalidade permanece um enigma, porque os sintomas de dor atribuídos à endometriose também ocorrem em mulheres sem endometriose e porque os sintomas de dor e gravidade se correlacionam mal com características da lesão. A experiência de dor é determinada pelo Sistema Nervoso Central com foco nos sintomas de dor(37). A DPC afeta mulheres com endometriose durante anos (38), com elevado recurso ao serviço de urgência (39), estando associada com a significativa debilidade física e social (40).

De acordo com dados de 2014 da ASRM, compreender a natureza precisa da relação entre dor e a endometriose é importante para que o tratamento médico e cirúrgico seja eficaz. No entanto, a avaliação da relação entre a dor e a endometriose é desafiadora, uma vez que a dor é difícil de quantificar e o mecanismo pelo qual a endometriose provoca dor não é bem compreendido (41).

## **2.2 Avaliação da dor**

A dor é uma experiência subjetiva e complexa, cuja compreensão requer descrição completa das suas características individuais para cada paciente (42). Apesar desta complexidade, muitos estudos de endometriose classificaram a dismenorreia, dispareunia e DPC como ausente, leve, moderada ou grave, e descreveram o grau de debilidade apresentado (43). Esta estratégia de avaliação incompleta dificulta a avaliação dos resultados da dor (44) e falha na consideração de subtipos de DPC (45), tais como os observados em diferentes locais na EPI (46). A relação das lesões e ambiente hormonal para iniciação, amplificação e manutenção da dor em indivíduos com endometriose é mal compreendida (47). Como a intensidade e a localização da dor não se correlacionam com a extensão ou a localização da lesão que se associa a uma etiologia multifatorial, a dor é de difícil avaliação (26, 48). A intensidade da dor pode estar relacionada com o grau de depressão e de ansiedade. Segundo alguns autores, a depressão será uma consequência direta da dor, embora esta tese não reúna consenso quanto à questão temporal de definir a condição que precede a outra (34). No entanto, é possível afirmar que as duas condições coexistem, e que uma piora a experiência da outra (49). Apesar da utilização de instrumentos

para medir a dor, tal análise é complexa devido à sua natureza subjetiva e à influência de fatores como a personalidade, transtornos psiquiátricos e fatores psicossociais (34). Dos instrumentos disponíveis de avaliação da dor, a Escala Análoga Visual (EAV) tem prevalecido como o questionário mais frequentemente aplicado. É um instrumento unidimensional que quantifica a dor de acordo com a intensidade, sendo constituído por uma linha de 10 ou 100 cm, através da qual as pacientes marcam a posição que reflete o grau de dor, sendo 0 nenhuma dor e 10 ou 100 a pior dor experimentada (50, 51).

### **2.3 Espetro de dor e lesões**

A endometriose está associada a uma resposta inflamatória local e à formação de aderências, sejam elas aderências espontâneas de novo ou aderências, formadas após tratamento cirúrgico da endometriose. (52, 53) A constelação de sintomas de dor associados à endometriose varia de pessoa para pessoa e a sua cronicidade, padrões em relação ao ciclo menstrual e associação com outros tipos de dor visceral. Em última análise, refletem as alterações nas ações do sistema nervoso. A cirurgia laparoscópica permitiu o diagnóstico cirúrgico da endometriose confirmando a existência de lesões (54), porém a visualização cirúrgica não pode caracterizar com precisão a localização, profundidade e extensão das lesões, e as doenças mínimas e leves não são necessariamente histologicamente confirmadas, o que pode resultar em casos erradamente classificados (55, 56).

Existem três formas distintas de endometriose: implantes de endometriose sobre a superfície do peritонеu pélvico e ovários (endometriose peritoneal); quistos ováricos revestidos por mucosa endometrial (endometrioma) e uma massa sólida que compreende tecido endometrial misturado com o tecido adiposo e fibromuscular, encontrado entre o reto e a vagina (nódulo retovaginal de endometriose) (57). Os endometriomas, por si só, não estão associados com a severidade da dismenorreia (58), e esta é menos frequente em mulheres com endometriomas ováricos em comparação com os de outras localizações (59). Os endometriomas, no entanto, podem ser um marcador de maior gravidade das lesões EPI (Chapron et al., 2008). Lesões EPI são as únicas que são consistentemente associados com DPC (27). A DPC não-menstrual e sintomas gastrointestinais ocorrem numa taxa mais elevada em pacientes com lesões EPI do intestino e defecação dolorosa durante a menstruação com EPI envolvendo a vagina (46).

## **2.4 Comorbilidades**

Antes de a dor poder ser atribuída à endometriose, o diagnóstico diferencial de outras causas de dor pélvica deve ser considerado. É importante que a doença inflamatória pélvica e doenças miofasciais, genito-urinárias, gastrointestinais e neurológicas possam ser investigadas e excluídas. Um fator que aumenta a confusão com outras doenças é o facto de que as mulheres com endometriose apresentem uma maior taxa de outras síndromes com sensibilização periférica e central, tais como a síndrome do cólon irritável, síndrome da bexiga dolorosa, fibromialgia e cefaleias migratórias(39, 60, 61). Além disso, as mulheres com DPC que têm endometriose podem ser propensas à depressão, ansiedade e fadiga crónica, como ocorre com a síndrome da fadiga crónica (62, 63).

Assim, embora a associação da endometriose com estas outras condições não tenha sido sistematicamente estudada, o reconhecimento de que existem condições co-mórbidas de dor, e que, em momentos diferentes na vida da mulher, um tipo de dor pode dominar sobre o outro, e que o desconforto ligado à dor atribuída à endometriose, tais como dismenorreia, possa ser agravado com sintomas urinários concomitantes, sugere uma sobreposição neurológica. Além disso, na maioria das mulheres com endometriose e DPC, parece haver alguma disfunção miofascial concomitante, com os pontos de *trigger* do músculo abdominal mais indicativos de patologia interna (37, 64).

## **3 Aspetos psicopatológicos da endometriose**

A endometriose tem sido associada a uma elevada taxa de sintomas do foro mental, tais como a depressão, ansiedade, aumento do stress e da má qualidade global de vida. Comorbilidades psiquiátricas podem influenciar a avaliação do distúrbio, porque a ansiedade, a depressão e os métodos de *coping* utilizados podem complicar a avaliação da dor crónica e o diagnóstico de endometriose. Além disso, fatores psicossociais também podem influenciar o sucesso das intervenções (65). A DPC tem sido relacionada com consequências psicológicas, físicas e sociais negativas, incluindo alterações de humor e níveis moderados a graves de depressão e ansiedade. Estes problemas associados podem ser uma consequência do demorado atraso entre o início dos sintomas e o diagnóstico da endometriose, que segundo Arruda et al. varia entre 3.5 e 12 anos, com atrasos maiores, ocorrendo em mulheres que sejam mais jovens no início dos sintomas (66).

A endometriose é atualmente analisada de um ponto de vista biopsicossocial, caracterizado pelo comprometimento da HRQoL. Devido à sua alta prevalência, etiopatogenia incerta, cronicidade e morbilidade, têm sido feitas grandes investigações na área da saúde mental na tentativa de obter uma melhor compreensão da doença e as suas consequências, assim como encontrar novas modalidades de tratamento para melhorar o prognóstico e evitar a recorrência (26).

### **3.1 Depressão e ansiedade**

A depressão é um dos fatores psicológicos mais estudados em pessoas com dor crónica, independentemente da doença associada a este sintoma (67). A endometriose foi relacionada com uma elevada probabilidade de desenvolver depressão e distúrbios de ansiedade, porém a incidência destes distúrbios pode estar subestimada e mal tratada, especialmente quando está presente em conjunto com outras condições clínicas, uma vez que somente aquelas pacientes que procuraram ajuda médica foram incluídas nos estudos de endometriose (68, 69).

Sempre que as pacientes com endometriose exibem depressão, é clinicamente importante avaliar a condição e começar o tratamento adequado o mais rapidamente possível. Se a depressão não for tratada, terá um efeito negativo na capacidade da doente lidar com a dor, no seu quotidiano, e afeta especialmente a sua qualidade de vida (QoL). Além disso, o impacto de uma doença crónica, tal como a endometriose, ligada a sintomas dolorosos persistentes, faz com que a paciente se torne isolada, prejudicando os seus relacionamentos. As mulheres com endometriose são rotuladas de "hipocondríacas" e o seu círculo de amigos acaba por ficar afetado pelas queixas recorrentes, favorecendo também o aparecimento de sintomas depressivos (49). O isolamento social pode ter importantes implicações no tratamento clínico da endometriose, sendo importante proporcionar uma educação precoce do curso natural da endometriose de modo a quebrar o ciclo que pode eventualmente levar ao referido isolamento. Assim, o processo de reconstrução dos laços sociais deve ser incluído nos objetivos de abordagem multidisciplinar de mulheres com endometriose e DPC(70).

#### **3.1.1 Estudos que avaliam sintomas depressivos e ansiosos em mulheres com e sem dor pélvica crónica**

A depressão e a ansiedade ocorrem em simultâneo e correlacionam-se positivamente entre si (71). A prevalência da depressão foi reportada como sendo mais relevante em mulheres que sofram de endometriose com DPC do que em mulheres sofrendo de endometriose, mas nenhum sintoma de dor (65). Num estudo de Lorençatto et. al, 86% e 38% das mulheres na amostra do estudo com e sem DPC, respetivamente, cumpriram os critérios do estudo para a depressão (49). Deste modo, pode não ser a endometriose por si só a responsável pela depressão mas, sim, a experiência de DPC. De facto, Roth et.al. não encontraram nenhuma diferença na gravidade dos sintomas depressivos ou nível de angústia afetiva quando compararam mulheres com DPC devido a endometriose a mulheres com DPC devido a outra condição somática (72). No entanto, Low et.al. descobriram que as mulheres com endometriose tiveram pontuações mais elevadas de ansiedade, psicoticismo e introversão do que mulheres com outras condições ginecológicas (65, 73). Combinados os resultados a partir da literatura existente, sugere-se que as perturbações psiquiátricas associadas à endometriose sejam provavelmente um resultado do sofrimento causado pela DPC e as incapacidades associadas ou por outras consequências inerentes, tais como infertilidade e disfunção sexual (65, 72, 74).

Do ponto de vista clínico, vários estudos epidemiológicos têm demonstrado a associação entre a endometriose e depressão ou sintomas / transtornos de ansiedade (26, 49, 75). Em 2009, Sepulcri et al., num estudo prospetivo, verificaram que mais de 85% das mulheres exibiam sintomas depressivos e ansiosos: até 30% sofriam de sintomas depressivos severos e cerca de 60% tinham sintomas maiores de ansiedade (26). Em 2012, Drosdzol-Cop et al., confirmando os dados anteriores de Bedaiwy et al. e Galo et al., verificaram que as mulheres com endometriose apresentavam níveis séricos mais elevado de IL-6 e TNF- $\alpha$  do que os controlos (76-78). As alterações inflamatórias foram dos mecanismos que surgiram como forma de explicação para o desenvolvimento de sintomas/distúrbios de humor, como depressão e ansiedade (79). A sobre-secreção de citocinas pró-inflamatórias de endometriose pode prejudicar a barreira hemato-encefálica (BHE) e perturbar certas áreas do cérebro (tal como o córtex cingulado anterior), levando posteriormente a alterações humorais ou comportamentais (80-82). Em 2014, Cavaggioni et al. relataram que pacientes com endometriose apresentavam maior prevalência de transtornos depressivos (18,9% vs.9.3%) e transtornos de ansiedade (29,7% vs.7.0%) do que os controlos (75). No estudo de Lorençatto e colegas, 86 % e 38 % das mulheres na amostra do estudo com e sem dor pélvica crónica, respetivamente, cumpriram os critérios do estudo para a depressão ( $p < 0,001$ ) (49).

Conclui-se que mais estudos futuros são necessários para investigar a fisiopatologia subjacente entre a endometriose, depressão e transtornos de ansiedade (68).

### 3.2 Qualidade de vida

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), QoL é definida como uma construção multidimensional da percepção individual da posição na vida no contexto da cultura e do sistema de valores em relação aos objetivos, expectativas, padrões e preocupações. É afetada de forma complexa pela saúde física individual, estado psicológico, nível de independência, relações sociais, crenças pessoais, e a sua relação com características marcantes do seu ambiente(83).

A existência de endometriose sintomática afeta negativamente as AVD com um efeito negativo sobre a HRQoL. As principais áreas afetadas são a fertilidade, sexualidade, capacidade de trabalhar e de manter relações pessoais (4, 84). Desta forma, a endometriose associa-se a uma carga física, psicológica e económica que é, pelo menos, comparável à carga associada a outras doenças crónicas, como diabetes mellitus (8).

Ao longo das últimas duas décadas, tem havido uma tendência crescente para incorporar avaliação da HRQoL em estudos clínicos e na vigilância clínica de rotina, incluindo para a endometriose. No entanto, esses estudos têm sido limitados pelo pequeno tamanho da amostra, instrumentos inadequadamente validados, heterogeneidades entre casos e controlos e por fatores confundidores (como idade, gravidade dos sintomas e cuidados de saúde) sobre HRQoL (85). Outra limitação é o facto da maioria dos estudos apenas se focar em grupos clínicos com a presença EPI, devido às manifestações mais graves de sintomas dolorosos (86, 87).

A redução da QoL nesta população pode ser explicada pela complexidade da etiologia e das manifestações da doença; pela não-resposta de algumas pacientes às intervenções; pela dor como um sintoma importante; pela interferência da endometriose na capacidade reprodutiva e pela existência de dor durante as relações sexuais (88). Frequentemente estas mulheres sofrem de perturbações de humor, stresse e sofrimento inerentes à possibilidade de incapacidade de conceção (89).

Os ensaios clínicos relativos ao tratamento da endometriose demonstraram melhoria significativa na HRQoL avaliada, usando medidas *patient-reported outcomes* (PRO) após o tratamento. Podem ser utilizadas medidas da HRQoL PRO específicas, tais como *Endometriosis Health Profile -30* e medidas genéricas tais como *Medical*

*Outcomes Study Short Form 36 (SF-36)*. (90) O SF-36 é utilizado para avaliar a QoL, contendo 36 perguntas que são agrupadas em oito categorias: funcionamento físico (10 itens), papel físico (4 itens), dor física, (2 itens), saúde em geral (6 itens), vitalidade (4 itens), funcionamento social (2 itens), papel emocional (3 itens) e saúde mental (5 itens)(91). Apesar do SF-36 ser útil para a comparação entre os diferentes distúrbios, correlaciona-se mal com a intensidade da dor, sendo comprometido pela terapêutica médica. Além disso, questões importantes e únicas para endometriose, tais como infertilidade, não podem ser dirigidas por meio de questionários genéricos (92).

Vários estudos em diferentes países examinaram o impacto da endometriose na QoL. Um estudo Alemão utilizou o SF-36 e comparou 38 mulheres com diagnóstico histológico confirmado de endometriose a um grupo de 31 mulheres controle com infertilidade, as pacientes com endometriose relataram um nível de stress superior e pontuações de depressão mais elevadas, especialmente naquelas com estadios mais avançados de endometriose (93). A avaliação da QoL é importante para avaliar os efeitos globais da excisão radical das EPI, tendo em consideração que a endometriose é uma patologia que apresenta sintomas que podem perturbar as atividades da vida diária (86). As mulheres com endometriose relataram deficiências significativas na HRQoL, com impacto em múltiplos aspetos (como o trabalho, educação, relacionamentos e funcionamento social) com significativa debilidade física e social, sendo a QoL progressivamente reduzida com o aumento da gravidades dos sintomas (91, 94-96).

Há necessidade de mais estudos que consigam definir com precisão o possível papel dos sintomas de endometriose no bem-estar mental e QoL, a fim de proporcionar o melhor suporte integrado para as pacientes(97).

### **3.2.1 Estudos que avaliam o impacto da endometriose e sintomas na qualidade de vida e produtividade do trabalho**

Em 2009, Nnoaham KE et. al, numa pesquisa internacional, verificaram que mulheres com endometriose relataram uma redução de 38% na produtividade de trabalho, o que foi principalmente atribuído à redução da eficácia de trabalho na presença de DPC(20).

Em 2010, Fourquet J et,al, mostraram que 85% das pacientes com endometriose perceberam uma diminuição evidente da qualidade do trabalho, 19%



relataram serem incapazes de trabalhar devido à dor e 69% das pacientes afirmaram que continuavam a trabalhar apesar da sensação dolorosa(98). Isto fornece ainda mais provas para apoiar a observação anterior de que pacientes com endometriose fazem um esforço para estarem presentes no local de trabalho, apesar de se sentirem prejudicados fisicamente pelos seus sintomas (98).

Em 2011, Nnoaham KE et. al, num estudo multicêntrico aferiram que os sintomas de endometriose têm um impacto negativo sobre a produtividade do trabalho, com a perda de cerca de um dia útil por semana. Estes cientistas utilizaram um total de 1.418 mulheres na pré-menopausa de 10 países, com idades entre 18-45 anos, sem um diagnóstico cirúrgico prévio de endometriose e que estavam a realizar laparoscopia para investigação sintomática ou para esterilização. No sentido de avaliar o atraso diagnóstico e respetivo impacto na HRQoL e produtividade de trabalho, registou-se um atraso de 6.7 anos, entre o início dos sintomas e o diagnóstico cirúrgico de endometriose. HRQoL física foi significativamente reduzida em mulheres com endometriose em relação àquelas que apresentam sintomas semelhantes e sem a doença. Cada mulher afetada perdeu em média 10,8 horas (SD 12,2) de trabalho por semana, principalmente devido à reduzida eficácia durante o trabalho. A perda de produtividade no trabalho traduziu-se em custos significativos por mulher / semana, de US \$ 4 na Nigéria para US \$ 456 na Itália. De facto, a endometriose prejudica HRQoL e a produtividade do trabalho em todos os países e etnias, havendo ainda um elevado atraso no diagnóstico, principalmente nos cuidados de saúde primários (20).

Em 2011, Fourquet J et.al, num estudo transversal quantitativo de mulheres com endometriose (n = 193) diagnosticada cirurgicamente na *Endometriosis Patient Registry at Ponce School of Medicine and Health Sciences* (PSMHS), verificaram, tal como Nnoaham KE, que as pacientes perderam aproximadamente 1 dia do tempo de trabalho por semana, o que seria prejudicial para as suas funções laborais, relações sociais no trabalho e para o crescimento profissional(89). Além disso, verificou-se que a pontuação da produtividade do trabalho e comprometimento da atividade mostraram um alto impacto nos domínios relacionados com o trabalho: 13% da perda média no tempo de trabalho (absentismo), 65% do trabalho prejudicado (presenteísmo), 64% de perda dos níveis de eficiência (perda de produtividade de trabalho), e 60% das AVD afetadas (comprometimento da atividade)(89).

Em 2013, Karina E. Hansen, et al fizeram um estudo coorte em mulheres dinamarquesas empregadas (610 com endometriose e 751 de referência) que visava analisar a relação entre os sintomas relacionados com a doença e a capacidade de trabalho. Verificou-se que a endometriose foi associada com mais dias de doença,

perturbações no trabalho devido a sintomas, menor capacidade para o trabalho e um grande número de outras implicações na vida profissional. Também um nível mais alto de dor e grau de sintomas se associaram com a baixa capacidade laboral. Verificou-se ainda que estas pacientes, em relação às mulheres de referência, se apresentavam com maior cansaço, dor frequente, nível de dor diária mais elevado, um maior número de dias de doença e sentimento de depressão no trabalho associados a baixa capacidade para o trabalho. Há assim evidências de que esta doença representa um fardo socioeconómico significativo e que o diagnóstico e os cuidados eficazes podem estar associados à melhoria da QoL no trabalho, bem como a poupança pública(99). Cirurgias repetidas e períodos com dor, podem causar a ausência frequente no trabalho e até levar à perda do emprego (85, 100). Em conformidade, os custos indiretos relacionados com a perda de produtividade constituem o dobro dos custos de saúde por endometriose (39, 40, 89).

Assim, devem ser desenvolvidas estratégias de orientação para as mulheres e os seus empregadores, com o objetivo de encontrarem formas de gerir o impacto dos sintomas de endometriose durante o trabalho(101).

### **3.2.2 Estudos que avaliam a qualidade de vida e satisfação sexual em mulheres com endometriose**

A sexualidade é um fenómeno complexo e multidimensional influenciado por três fatores principais: bem-estar físico, psicológico e social (102). Por esta razão, a excisão bem-sucedida de implantes de endometriose muitas vezes é insuficiente para melhorar repentinamente o comprometimento da sexualidade no imediato. Além disso, sentimentos de não cumprimento como parceiro sexual por causa da dor, uma autoavaliação disfuncional e uma autoestima reduzida influenciam a sexualidade da mesma forma que a dor coital (103).

De acordo com a OMS, "saúde reprodutiva" foi definida como "um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não meramente a ausência de doença ou enfermidade, em todas as questões relativas ao sistema reprodutivo e suas funções e processos" (104). A sexualidade humana é uma parte integrante da personalidade individual, sendo uma necessidade básica que não pode ser separada dos outros aspetos da vida dos seres humanos. Capaz de influenciar a saúde física e mental, pode ser afetada por fatores sociais, biológicos e emocionais. Atualmente, é

reconhecida como um dos pilares da QoL, com o seu valor cada vez mais evidenciado (105). Portanto, a saúde reprodutiva implica que as pessoas sejam capazes de ter uma vida sexual satisfatória e segura, com capacidade reprodutiva e liberdade de decisão quanto a esta (104). Perante a definição de QoL anteriormente referida, a satisfação sexual refere-se à percepção subjetiva em relação aos vários aspetos da vida sexual: realização de desejos eróticos, satisfação da paixão, sentir-se amado, frequência da atividade sexual, encontro das expectativas e satisfação em geral com a relação sexual(106).

A dispareunia, definida como dor durante / após a relação sexual é um sintoma cardinal da endometriose e é classificada em dois tipos: dispareunia superficial (dor no e em torno do intróito vaginal) e profunda (dor com a penetração profunda). Pode ser observada em 60-70% das mulheres submetidas a cirurgia (46, 58, 107) e entre 50 % e 90% das que usam terapia hormonal para EPI (108, 109).

Se a relação sexual for dolorosa, isto é um problema para a mulher independentemente da dor ser profunda ou superficial, pois, se algo é doloroso, a tendência será evitar a dor (110), havendo assim um comprometimento severo da vida sexual, tendo implicações íntimas e pessoais, com sofrimento psíquico substancial na relação, bem como impacto emocional negativo no parceiro (32). A relação sexual dolorosa - e uma consequente falta de relação sexual - pode levar a stress psicológico e relacional substancial contribuindo para o fim do relacionamento. Os clínicos devem considerar o facto de muitas mulheres poderem não divulgar voluntariamente o problema, uma vez que esta é uma informação muito pessoal e íntima. É importante questionar especificamente se a mulher sente dor cíclica, dor com diferentes posições sexuais e dor com a penetração superficial e/ou profunda. Assim, é importante um aconselhamento adequado da mulher e do parceiro sobre a natureza da doença e as suas consequências potenciais para a sua vida sexual (110).

De acordo com a literatura, as mulheres sintomáticas têm menos relações sexuais do que as mulheres assintomáticas e interrupção mais frequente devido à dor, (32) sendo que o sangramento durante e depois da relação sexual ocorre em apenas algumas mulheres (84). A dor durante a atividade sexual pode ser consequente da pressão sobre os nódulos de endometriose envolvidos no tecido fibrótico, cicatrizes de tração, paramétrio não elástico e imobilização de estruturas pélvicas uterinas posteriores (32).

Em 2008, Ballard KD et. al, num estudo caso controle, verificaram que as mulheres com endometriose têm um aumento do risco em nove vezes de dispareunia profunda em comparação com a população feminina geral de idade correspondente

(111). Em 2011, numa pesquisa de 2.753 mulheres, com endometriose sintomática ou suspeita, 50% responderam que o único impacto maior na sua QoL era o do comprometimento da sexualidade (112). Em 2012, Vercellini et al., utilizando dois grupos de mulheres com endometriose reto-vaginal (n = 100) e endometriose peritoneal e / ou do ovário (n = 100) em comparação com os controlos saudáveis (n = 100), 67% e 53%, respetivamente, relataram dispareunia de profundidade em comparação com 26% dos controlos. Embora se reconheça que a dispareunia se encontra em populações sem endometriose, foi demonstrado que as mulheres com endometriose experienciam: dispareunia mais frequentemente, de profundidade; com maior gravidade e ainda, um pior funcionamento sexual em comparação com as mulheres sem endometriose (113).

Em 2013, De Graaff et. al, num estudo transversal internacional, envolvendo 10 países, investigando a QoL de mulheres com endometriose diagnosticada cirurgicamente (N = 931), relataram que 28% tinham originalmente apresentado dispareunia como um dos seus sintomas primários. Cerca de 47% sofreriam de dispareunia no momento da pesquisa. Destes, 61% relataram dor muitas vezes ou sempre, e 54% teriam interrompido ou evitado as relações devido à sua dor. Além disso, aqueles com dispareunia (bem como aqueles com DPC) tiveram pontuações significativamente mais baixas, tanto nos componentes físicos como mentais do SF-36, que foi utilizado para medir a QoL em todos os aspetos da endometriose nesta pesquisa(101).

Nos últimos anos, muitos estudos têm sido realizados sobre a endometriose, mas a maioria deles incide sobre aspetos etiológicos, diagnósticos e de tratamento da doença, enquanto apenas alguns se concentraram em perceber o modo como a doença afeta a QoL e satisfação sexual(114). Neste sentido, em 2015 M. Giuliani et al., publicaram um estudo em que avaliaram 150 mulheres com endometriose pélvica (recrutadas do hospital universitário de Roma) e um grupo controle que incluía 150 mulheres saudáveis emparelhadas por idade e estado relacional. O objetivo do estudo foi a avaliação da QoL e a satisfação sexual na referida amostra, identificando variáveis sociodemográficas específicas que poderiam ter um impacto na perceção individual da doença. Após a aplicação de questionários sociodemográficos aos participantes, os resultados do estudo demonstraram que o grupo experimental obteve uma avaliação mais baixa do que o grupo controlo na pontuação total do questionário e, especificamente, nos domínios físico, psicológico e de relações sociais e, ainda, no domínio da sexualidade. Observou-se uma correlação positiva e significativa entre o estado relacional e a pontuação total MSFQ (8).

#### **4 Tratamento da endometriose e alívio/ reversão sintomática**

Condições gastrointestinais, urinárias, músculo-esqueléticas e psicológicas podem mimetizar os sintomas de endometriose e devem ser excluídos antes de iniciar o tratamento (41).

A endometriose requer um plano terapêutico ao longo da vida com o objetivo de maximizar o tratamento médico e evitar tratamentos cirúrgicos de repetição (41). Uma vez que os sintomas dolorosos têm sido associados a uma degradação da QoL destas doentes, o tratamento concentra-se no alívio da dor (34).

O atraso no diagnóstico pode influenciar o tratamento, não havendo cura para a endometriose nem garantia de que não retorne (84). Salvo certas exceções, os tratamentos não devem ser focados nas lesões, mas nos problemas clínicos, e devem ser adotadas medidas para superar o problema específico mais importante para a mulher. O dever do ginecologista é informar sobre os prós e os contras de cada tratamento disponível e apoiar no processo de tomada de decisão(25).

Em 2015, Porto BT et. Al. afirmaram que a caracterização do tipo histológico (tipo glandular bem diferenciado predomina em lesões superficiais e nas lesões profundas, dominando o tipo glandular misto e o tipo indiferenciado) está provavelmente relacionada com a dor, uma vez que a prescrição de fármacos seletivos para o tipo histológico, proporcionam uma melhor QoL(33).

Os tratamentos médicos e cirúrgicos visam o controlo sintomático e a remoção ou a redução da doença, (115) estando a cirurgia conservadora tipicamente associada com uma redução significativa da dor a curto prazo. Muitos estudos confirmam que o tratamento por via laparoscópica da endometriose é eficaz no alívio da dismenorreia, dispareunia, dor pélvica, dor menstrual mas não da disquésia (86). Sendo que a excisão incompleta da endometriose é uma das principais causas para a recorrência clínica, sendo necessária uma avaliação pré-operatória da extensão da doença para selecionar o tratamento adequado (116). A doença crónica superficial deve ser tratada por fármacos, reservando a cirurgia para os grandes endometriomas ou doenças palpáveis que falham na resposta ao tratamento médico. Nesta última situação, outras causas de dor pélvica devem ser consideradas cuidadosamente antes de atribuir os sintomas à endometriose. Múltiplos procedimentos cirúrgicos devem ser evitados enquanto possível, pelos riscos inerentes e pela possível formação de aderências pós-cirúrgicas que podem causar dor pélvica e diminuir a reserva ovárica. O tratamento

definitivo da endometriose com histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral eletiva deve ser reservado para mulheres com sintomas debilitantes que podem ser sensatamente atribuídos à doença(41). Os atuais analgésicos, anti-inflamatórios, tratamentos hormonais e cirúrgicos continuam a ser insatisfatórios provavelmente porque os tratamentos se concentram em tratar ou eliminar o crescimento de focos endometriais(37).

Como a endometriose é estrogénio-dependente, o tratamento tem procurado a supressão da produção de estrogénio. Tratamentos médicos específicos da endometriose podem incluir contraceptivos orais contínuos ou cíclicos combinados, progestagénios, agonista de hormona de libertação de gonadotrofinas (GnRH), sistemas intra-uterino de libertação da progesterona e danazol(117, 118). Algumas destas opções de tratamento como os contraceptivos orais, em algumas mulheres, têm sido associadas a efeitos secundários adversos como diminuição da excitação psicosssexual ou mudanças negativas no humor. Antecedentes de depressão, sofrimento psíquico, sintomas pré-menstruais de alterações de humor, dismenorreia, alterações de humor pré-natal e pós-natal aumentam o risco de perturbação psiquiátrica relacionada com uso de contraceptivos orais. Também os agonistas de GnRH têm sido associados com labilidade emocional e depressão, acreditando-se que estejam relacionados com a redução das concentrações plasmáticas de estrogénio e testosterona (65, 119).

Embora cirurgias repetidas possam ser necessárias por causa da taxa significativa de doença e recorrência dos sintomas, estas devem ser minimizadas quando possível para evitar os riscos iatrogénicos da intervenção cirúrgica, incluindo a formação de aderências e dano no tecido ovárico, o que pode comprometer adicionalmente a fertilidade(120). Alternativas terapêuticas para a cirurgia, como a medicina chinesa e acupuntura, têm sido defendidas, mas os resultados são controversos e inconclusivos (121, 122). O tratamento da endometriose deve ser mais holístico com uma abordagem multidimensional, biopsicossocial centrada na paciente. Deve haver uma cooperação interdisciplinar, abrangendo psicólogos, sexólogos e assistentes sociais que inclua suporte emocional, redução do stress, apoio social, estratégias de *coping*, tratamento psicosssexual e deve focar-se em questões de QoL, sexuais e de relacionamento e controlo da dor(101, 123).

Vercellini et. Al. constataram que o tratamento, médico ou cirúrgico, nem sempre é eficaz em prevenir/eliminar a DPC. Isto pode resultar da dor relacionada com a endometriose por ser decorrente de mecanismos nociceptivos, inflamatórios e neuropáticos. Assim, esta pode não desaparecer com o tratamento porque o processo

inflamatório causa sensibilização de nociceptores e neurónios centrais. Se a terapia médica hormonal isolada falhar, em seguida, devem ser considerados fármacos para a inflamação e dor neuropática, como a amitriptilina ou gabapentina(71, 117).

De acordo com a literatura, ambos os tratamentos médico e cirúrgico, melhoraram o funcionamento físico e psicológico, a vitalidade, o nível de dor e a saúde em geral (32), sendo também importante como terapia complementar as mudanças do estilo de vida, tais como exercício físico, dieta alimentar equilibra e sono (84). Os resultados a longo prazo do tratamento cirúrgico da endometriose estão positivamente correlacionados com a terapia médica, levando à conclusão de que apenas a combinação da maioria das terapias médicas e a cirurgia pode assegurar efeitos prolongados(86).O risco de recorrência pode ser limitado por terapias médicas e o equilíbrio entre segurança, eficácia, tolerabilidade e custos, combinação de particular relevo. Infelizmente, as terapias médicas disponíveis interferem com a ovulação e não podem ser usadas quando as mulheres decidem procurar concepção natural. Tratamentos médicos eficazes que reduzam a dor, mas não inibam a ovulação são urgentemente necessários(25). Em caso de infertilidade associada, a cirurgia pode ser considerada para melhorar a fertilidade tanto no estado precoce como no estado avançado da doença; no entanto, a idade da paciente, a reserva ovárica, a duração de infertilidade e os fatores de infertilidade coexistentes devem ser tidos em consideração. Indução da ovulação (IO) /Inseminação intrauterina (IIU) representam um tratamento eficaz para a infertilidade relacionada com a endometriose, contudo a Fertilização in vitro (FIV) resulta numa maior taxa de fecundidade por ciclo (120).

Para melhorar a QoL destas mulheres, os cuidados médicos também devem abordar problemas emocionais, sexuais e sociais que surgem com a doença. Assim, é possível concluir que, além da melhoria contínua das técnicas de tratamento cirúrgico e médico, direções futuras de tratamento devem também ensinar as pacientes a lidar com a DPC, explorar maneiras de ter relações sexuais sem dor e ensiná-las na forma de relacionar-se com os seus parceiros e os seus amigos para que estes estejam solidários em lidar com a doença(101). Grupos de apoio podem ter um papel útil na difusão de conhecimentos porque uma maior compreensão do processo da doença pode ajudá-los a serem capazes de gerir a sua condição de uma forma mais autónoma e com maior QoL. Uma maior consciencialização da comunidade pode levar a que as mulheres reconheçam os sintomas da endometriose mais precocemente(124).

## 5 Conclusão

A endometriose resulta da interação entre fatores ambientais e genéticos, apesar de não estarem esclarecidos os mecanismos de início e a progressão da doença. Sendo uma das teorias mais aceites a da menstruação retrógrada, acredita-se que a endometriose possa ser resultado de diversas anomalias anatómicas ou bioquímicas da função uterina. Diversos investigadores relataram que as alterações inflamatórias estão na origem do desenvolvimento de perturbações psiquiátricas e que a sobre-secreção de citocinas pró-inflamatórias inerente pode levar a alterações do foro mental ao interferir com áreas como a BHE. Também a reação inflamatória crónica induzida pelas células endometriais ectópicas se associa ao quadro sintomático em que a dor pélvica representa o principal problema. De facto, a endometriose pode ser assintomática ou causar dor com intensidade que limite a HRQoL, tendo-se verificado que as mulheres apresentam maior suscetibilidade para transtornos mentais (depressão, ansiedade, aumento do stress e má qualidade global de vida), para os quais também contribuem a infertilidade e a disfunção sexual. No entanto, a incidência destes distúrbios pode estar subestimada e inadequadamente tratada, especialmente quando estão presentes outras condições clínicas, uma vez que só se incluem nos estudos as mulheres que procuram auxílio clínico.

Dos instrumentos disponíveis para avaliação da dor, a EAV tem sido a mais frequentemente utilizada. Esta é uma análise complexa devido à sua natureza subjetiva e à influência de fatores como a personalidade e transtornos psiquiátricos. De facto, associada a uma etiologia multifatorial, a avaliação da dor é um desafio, tendo-se verificado que a intensidade e a sua localização não se correlacionam com a extensão ou localização das lesões. Na linha de pensamento de que a intensidade da dor pode estar relacionada com o grau de depressão e de ansiedade, alguns autores indicam que a depressão é uma consequência direta da dor, não havendo consenso de qual será a condição precedente.

Apesar da compreensão da natureza precisa da relação entre dor e endometriose ser importante para a eficácia terapêutica, a avaliação desta relação é desafiadora, uma vez que a dor é difícil de quantificar e o mecanismo pelo que a endometriose provoca dor não é bem compreendido.



A HRQoL é progressivamente reduzida com o aumento da gravidade dos sintomas e as mulheres relatam deficiências significativas naquele parâmetro aliado à debilidade física e social. Múltiplos estudos foram realizados para avaliar o impacto dos sintomas de endometriose na vida profissional, tendo-se verificado perda da produtividade no emprego, absentismo, presenteísmo assim como comprometimento das atividades da vida quotidiana. A sexualidade como um fenómeno multidimensional que compreende o bem-estar físico, psicológico e social é uma das áreas mais estudadas em mulheres com endometriose, sendo a dispareunia um sintoma cardinal da doença. Há um comprometimento severo da vida sexual com implicações íntimas e pessoais associado a sofrimento psíquico substancial que podem levar ao fim do relacionamento.

Enquanto doença crónica, requer um plano terapêutico contínuo, maximizando o tratamento médico e evitando tratamentos cirúrgicos de repetição, não havendo cura nem garantias de que a doença não retorne. Os tratamentos não devem ser focados nas lesões, mas nos problemas clínicos, sem esquecer a possibilidade da dor relacionada com a endometriose possa ser decorrente de mecanismos nociceptivos, inflamatórios e neuropáticos. As melhorias no tratamento da endometriose devem ser feitas no sentido de uma abordagem holística, multidimensional, biopsicossocial com cooperação interdisciplinar. Associadas a uma melhoria contínua das técnicas de tratamento médico e cirúrgico, direções terapêuticas futuras devem também ensinar as pacientes a lidarem com a DPC e a relacionarem-se com os seus parceiros e os seus amigos, de modo a obterem a sua cooperação, evitando o isolamento social e um consequente agravamento dos fatores psicológicos e/ou psiquiátricos. De facto, uma maior consciencialização da comunidade leva a que as mulheres reconheçam os sintomas da endometriose mais precocemente. Do mesmo modo, a difusão de conhecimentos favorece uma maior compreensão da doença e capacita a gestão da sua condição de uma forma mais autónoma, com substancial melhoria da sua QoL.

Para finalizar, reconhece-se serem necessários estudos futuros com amostras mais significativas, que não se foquem apenas na EPI e em aspetos etiológicos, diagnósticos e de tratamento da doença, mas ainda que tenham por objetivo definir, com precisão, o papel dos sintomas de endometriose no bem-estar mental e na QoL dessas pacientes.

## 6 Referências bibliográficas

1. Shroen D. Disputatio inauguralis medica de ulceribus uteri. Jena: Krebs; 1690. 6-17 p.
2. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature reviews Endocrinology*. 2014;10(5):261-75.
3. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update*. 2015;21(2):155-73.
4. Ferreira ALL, Bessa MMM, Drezett J, Abreu LCd. Quality of life of the woman carrier of endometriosis: systematized review. *Reprodução & Climatério*. 2015;85:7.
5. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(3):511-9.
6. Bergamini V, Ghezzi F, Scarperi S, Raffaelli R, Cromi A, Franchi M. Preoperative assessment of intestinal endometriosis: A comparison of transvaginal sonography with water-contrast in the rectum, transrectal sonography, and barium enema. *Abdominal imaging*. 2010;35(6):732-6.
7. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(25):2389-98.
8. M Giuliani ea. Quality of life and sexual satisfaction in women suffering from endometriosis: An Italian preliminary study. *Sexologies*. 2015;511:8.
9. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-12.
10. Bellelis P, Podgaec S, Abrao MS. [Environmental factors and endometriosis: a point of view]. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2014;36(10):433-5.
11. Chapron C, Jacob S, Dubuisson JB, Vieira M, Liaras E, Fauconnier A. Laparoscopically assisted vaginal management of deep endometriosis infiltrating the rectovaginal septum. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(4):349-54.
12. Spaczynski RZ, Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Seminars in reproductive medicine*. 2003;21(2):193-208.

13. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*. 1991;55(4):759-65.
14. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril*. 2012;98(3):564-71.
15. Porpora MG, Medda E, Abballe A, Bolli S, De Angelis I, di Domenico A, et al. Endometriosis and organochlorinated environmental pollutants: a case-control study on Italian women of reproductive age. *Environmental health perspectives*. 2009;117(7):1070-5.
16. Bellelis P, Dias JA, Jr., Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrao MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis-a case series. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(4):467-71.
17. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):702-16.
18. Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Molecular human reproduction*. 2009;15(10):587-607.
19. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;955:11-22; discussion 34-6, 396-406.
20. Nnoaham KE, Sivananthan S, Hummelshoj L, Jenkinson C, Webster P, Kennedy SH, et al. MULTI-CENTRE STUDIES OF THE GLOBAL IMPACT OF ENDOMETRIOSIS AND THE PREDICTIVE VALUE OF ASSOCIATED SYMPTOMS. *Journal of endometriosis*. 2009;1(1):36-45.
21. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Malspeis S, Willett WC, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2004;104(5 Pt 1):965-74.
22. Shah DK, Correia KF, Vitonis AF, Missmer SA. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1783-92.
23. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril*. 2005;84(5):1366-74.
24. Rock JA, Zacur HA, Dlugi AM, Jones HW, Jr., TeLinde RW. Pregnancy success following surgical correction of imperforate hymen and complete transverse vaginal septum. *Obstet Gynecol*. 1982;59(4):448-51.
25. Vercellini P. Introduction: Management of endometriosis: moving toward a problem-oriented and patient-centered approach. *Fertil Steril*. 2015;104(4):761-3.

26. Sepulcri Rde P, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;142(1):53-6.
27. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2005;11(6):595-606.
28. Montanari G, Di Donato N, Benfenati A, Giovanardi G, Zannoni L, Vicenzi C, et al. Women with deep infiltrating endometriosis: sexual satisfaction, desire, orgasm, and pelvic problem interference with sex. *The journal of sexual medicine.* 2013;10(6):1559-66.
29. Seracchioli R, Mabrouk M, Guerrini M, Manuzzi L, Savelli L, Frasca C, et al. Dyschezia and posterior deep infiltrating endometriosis: analysis of 360 cases. *Journal of minimally invasive gynecology.* 2008;15(6):695-9.
30. Porpora MG, Koninckx PR, Piazze J, Natili M, Colagrande S, Cosmi EV. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists.* 1999;6(4):429-34.
31. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67(5):817-21.
32. Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E, Jones GL, Consonni D, Alberico D, et al. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum Reprod.* 2013;28(5):1221-30.
33. Porto BT, Ribeiro HS, Galvao MA, Sekula VG, Aldrigui JM, Ribeiro PA. [Histological classification and quality of life in women with endometriosis]. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia.* 2015;37(2):87-93.
34. Marqui AB. Evaluation of endometriosis-associated pain and influence of conventional treatment: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras.* 2015;61(6):507-18.
35. Howard FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. *Obstetrical & gynecological survey.* 1993;48(6):357-87.
36. Howard FM. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. *Journal of minimally invasive gynecology.* 2009;16(5):540-50.
37. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2011;17(3):327-46.
38. Sinaii N, Cleary SD, Younes N, Ballweg ML, Stratton P. Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience. *Fertil Steril.* 2007;87(6):1277-86.

39. Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1561-72.
40. Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update*. 2007;13(4):395-404.
41. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014;101(4):927-35.
42. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005;113(1-2):9-19.
43. Biberoglu KO, Behrman SJ. Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1981;139(6):645-54.
44. Vincent K, Kennedy S, Stratton P. Pain scoring in endometriosis: entry criteria and outcome measures for clinical trials. Report from the Art and Science of Endometriosis meeting. *Fertil Steril*. 2010;93(1):62-7.
45. Leserman J, Zolnoun D, Meltzer-Brody S, Lamvu G, Steege JF. Identification of diagnostic subtypes of chronic pelvic pain and how subtypes differ in health status and trauma history. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(2):554-60; discussion 60-1.
46. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Breart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78(4):719-26.
47. Stratton P, Khachikyan I, Sinaii N, Ortiz R, Shah J. Association of chronic pelvic pain and endometriosis with signs of sensitization and myofascial pain. *Obstet Gynecol*. 2015;125(3):719-28.
48. Petrelluzzi KF, Garcia MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*. 2008;11(5):390-7.
49. Lorencatto C, Vieira MJ, Marques A, Benetti-Pinto CL, Petta CA. [Evaluation of pain and depression in women with endometriosis after a multi- professional group intervention]. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(5):433-8.
50. Ferrari S, Persico P, F DIP, Vigano P, Tandoi I, Garavaglia E, et al. Continuous low-dose oral contraceptive in the treatment of colorectal endometriosis evaluated by rectal endoscopic ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(6):699-703.

51. Stull DE, Wasiak R, Kreif N, Raluy M, Colligs A, Seitz C, et al. Validation of the SF-36 in patients with endometriosis. *Qual Life Res.* 2014;23(1):103-17.
52. Parker JD, Sinaii N, Segars JH, Godoy H, Winkel C, Stratton P. Adhesion formation after laparoscopic excision of endometriosis and lysis of adhesions. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1457-61.
53. Parazzini F, Mais V, Cipriani S. Adhesions and pain in women with first diagnosis of endometriosis: results from a cross-sectional study. *Journal of minimally invasive gynecology.* 2006;13(1):49-54.
54. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2698-704.
55. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *The New England journal of medicine.* 1997;337(4):217-22.
56. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Vigano P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update.* 2009;15(2):177-88.
57. Bulun SE. Endometriosis. *The New England journal of medicine.* 2009;360(3):268-79.
58. Chopin N, Ballester M, Borghese B, Fauconnier A, Foulot H, Malartic C, et al. Relation between severity of dysmenorrhea and endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(11):1375-80.
59. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril.* 1996;65(2):299-304.
60. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Fedele L. Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 2009;25(3):149-58.
61. Mirkin D, Murphy-Barron C, Iwasaki K. Actuarial analysis of private payer administrative claims data for women with endometriosis. *Journal of managed care pharmacy : JMCP.* 2007;13(3):262-72.
62. Waller KG, Shaw RW. Endometriosis, pelvic pain, and psychological functioning. *Fertil Steril.* 1995;63(4):796-800.
63. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2715-24.

64. Jarrell J. Myofascial dysfunction in the pelvis. Current pain and headache reports. 2004;8(6):452-6.
65. Pope CJ, Sharma V, Sharma S, Mazmanian D. A Systematic Review of the Association Between Psychiatric Disturbances and Endometriosis. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC. 2015;37(11):1006-15.
66. Arruda MS, Petta CA, Abrao MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. Hum Reprod. 2003;18(4):756-9.
67. Turner J, Romano J. Cognitive-behavioral therapy. The Management of Pain: Philadelphia: Lea & Febeger  
  
1990. 1711-21 p.
68. Chen LC, Hsu JW, Huang KL, Bai YM, Su TP, Li CT, et al. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study. J Affect Disord. 2016;190:282-5.
69. Lorencatto C, Petta CA, Navarro MJ, Bahamondes L, Matos A. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(1):88-92.
70. Mellado BH, Falcone AC, Poli-Neto OB, Rosa ESJC, Nogueira AA, Candido-Dos-Reis FJ. Social isolation in women with endometriosis and chronic pelvic pain. Int J Gynaecol Obstet. 2016;133(2):199-201.
71. Nasyrova RF, Sotnikova LS, Baystrukova NV, Krivoschchekova GV, Novitsky VV, Kupriyanova IE, et al. Psychoimmune interactions in women of reproductive age with endometriosis. Bulletin of experimental biology and medicine. 2011;152(1):93-7.
72. Roth RS, Punch M, Bachman JE. Psychological factors in chronic pelvic pain due to endometriosis: a comparative study. Gynecol Obstet Invest. 2011;72(1):15-9.
73. Low WY, Edelman RJ, Sutton C. A psychological profile of endometriosis patients in comparison to patients with pelvic pain of other origins. Journal of psychosomatic research. 1993;37(2):111-6.
74. Ramezanzadeh F, Aghssa MM, Abedinia N, Zayeri F, Khanafshar N, Shariat M, et al. A survey of relationship between anxiety, depression and duration of infertility. BMC women's health. 2004;4(1):9.

75. Cavaggioni G, Lia C, Resta S, Antonielli T, Benedetti Panici P, Megiorni F, et al. Are mood and anxiety disorders and alexithymia associated with endometriosis? A preliminary study. *BioMed research international*. 2014;2014:786830.
76. Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V. Selected cytokines and glycodelin A levels in serum and peritoneal fluid in girls with endometriosis. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2012;38(10):1245-53.
77. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod*. 2002;17(2):426-31.
78. Galo S, Zubor P, Szunyogh N, Kajo K, Machalekova K, Biringer K, et al. [TNF-alpha serum levels in women with endometriosis: prospective clinical study]. *Ceska gynekologie / Ceska lekarska spolecnost J Ev Purkyne*. 2005;70(4):286-90.
79. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *Journal of neuroinflammation*. 2013;10:43.
80. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*. 2009;65(9):732-41.
81. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & therapeutics*. 2011;130(2):226-38.
82. Salim S, Chugh G, Asghar M. Inflammation in anxiety. *Advances in protein chemistry and structural biology*. 2012;88:1-25.
83. Barcaccia B, Esposito G, Matarese M, Marta Bertolaso, Elvira M, Marinis MGD. Defining Quality of Life: A Wild-Goose Chase? *Europe's Journal of Psychology*. 2013;9(1).
84. Moradi M, Parker M, Sneddon A, Lopez V, Ellwood D. Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study. *BMC women's health*. 2014;14:123.
85. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96(2):366-73.e8.
86. Mabrouk M, Montanari G, Guerrini M, Villa G, Solfrini S, Vicenzi C, et al. Does laparoscopic management of deep infiltrating endometriosis improve quality of life? A prospective study. *Health and quality of life outcomes*. 2011;9:98.
87. Evangelista A, Dantas T, Zendron C, Soares T, Vaz G, Oliveira MA. Sexual function in patients with deep infiltrating endometriosis. *The journal of sexual medicine*. 2014;11(1):140-5.



88. Minson FP, Abrao MS, Sarda Junior J, Kraychete DC, Podgaec S, Assis FD. [Importance of quality of life assessment in patients with endometriosis]. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2012;34(1):11-5.
89. Fourquet J, Baez L, Figueroa M, Iriarte RI, Flores I. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertil Steril*. 2011;96(1):107-12.
90. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Evaluating the responsiveness of the Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-30. *Qual Life Res*. 2004;13(3):705-13.
91. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Casella E, Fava V, Cianci A. Quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain when treated with dienogest. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(11):1211-8.
92. Jones G, Kennedy S, Barnard A, Wong J, Jenkinson C. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstet Gynecol*. 2001;98(2):258-64.
93. Siedentopf F, Tariverdian N, Rucke M, Kentenich H, Arck PC. Immune status, psychosocial distress and reduced quality of life in infertile patients with endometriosis. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 2008;60(5):449-61.
94. Huntington A, Gilmour JA. A life shaped by pain: women and endometriosis. *Journal of clinical nursing*. 2005;14(9):1124-32.
95. Denny E. Women's experience of endometriosis. *Journal of advanced nursing*. 2004;46(6):641-8.
96. Jia SZ, Leng JH, Shi JH, Sun PR, Lang JH. Health-related quality of life in women with endometriosis: a systematic review. *J Ovarian Res*. 2012;5(1):29.
97. Lagana AS, Condemi I, Retto G, Muscatello MR, Bruno A, Zoccali RA, et al. Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;194:30-3.
98. Fourquet J, Gao X, Zavala D, Orengo JC, Abac S, Ruiz A, et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2424-8.
99. Hansen KE, Kesmodel US, Baldursson EB, Schultz R, Forman A. The influence of endometriosis-related symptoms on work life and work ability: a study of Danish endometriosis patients in employment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169(2):331-9.
100. Gilmour JA, Huntington A, Wilson HV. The impact of endometriosis on work and social participation. *International journal of nursing practice*. 2008;14(6):443-8.

101. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L, Simoens S. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2677-85.
102. Fritzer N, Tammaa A, Salzer H, Hudelist G. Dyspareunia and quality of sex life after surgical excision of endometriosis: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;173:1-6.
103. Fritzer N, Haas D, Oppelt P, Renner S, Hornung D, Wolfler M, et al. More than just bad sex: sexual dysfunction and distress in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(2):392-6.
104. Tripoli TM, Sato H, Sartori MG, de Araujo FF, Girao MJ, Schor E. Evaluation of quality of life and sexual satisfaction in women suffering from chronic pelvic pain with or without endometriosis. *The journal of sexual medicine.* 2011;8(2):497-503.
105. De Lorenzi DR, Saciloto B. [Factors related to frequency of sexual activity of postmenopausal women]. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(4):256-60.
106. Castellanos-Torres E, Alvarez-Dardet C, Ruiz-Munoz D, Perez G. Social determinants of sexual satisfaction in Spain considered from the gender perspective. *Annals of epidemiology.* 2013;23(3):150-6.
107. Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertil Steril.* 2005;83(3):573-9.
108. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75(3):485-8.
109. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77(1):52-61.
110. Hummelshoj L, De Graaff A, Dunselman G, Vercellini P. Let's talk about sex and endometriosis. *The journal of family planning and reproductive health care / Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists.* 2014;40(1):8-10.
111. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2008;115(11):1382-91.

112. Bernuit D, Ebert A, Halis G. Female perspectives on endometriosis: findings from the uterine bleeding and pain women's research study. *J Endometriosis* 2011;3:73-85.
113. Vercellini P, Somigliana E, Buggio L, Barbara G, Frattaruolo MP, Fedele L. "I can't get no satisfaction": deep dyspareunia and sexual functioning in women with rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1503-11.e1.
114. Bonte H, Chapron C, Vieira M, Fauconnier A, Barakat H, Fritel X, et al. Histologic appearance of endometriosis infiltrating uterosacral ligaments in women with painful symptoms. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2002;9(4):519-24.
115. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1292-9.
116. Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Penninckx F, Vergote I, et al. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):311-26.
117. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS. Endometriosis: diagnosis and management. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2010;32(7 Suppl 2):S1-32.
118. Smorgick N, Marsh CA, As-Sanie S, Smith YR, Quint EH. Prevalence of pain syndromes, mood conditions, and asthma in adolescents and young women with endometriosis. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2013;26(3):171-5.
119. Kumar V, Khan M, Vilos GA, Sharma V. Revisiting the association between endometriosis and bipolar disorder. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2011;33(11):1141-5.
120. Kodaman PH. Current strategies for endometriosis management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):87-101.
121. Flower A, Liu JP, Lewith G, Little P, Li Q. Chinese herbal medicine for endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;5:Cd006568.
122. Zhao RH, Hao ZP, Zhang Y, Lian FM, Sun WW, Liu Y, et al. Controlling the recurrence of pelvic endometriosis after a conservative operation: comparison between Chinese herbal medicine and western medicine. *Chinese journal of integrative medicine*. 2013;19(11):820-5.
123. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update*. 2013;19(6):625-39.

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Maria João Fernandes Gonçalves

Ano letivo 2015/2016

124. Roos-Eysbouts Y, De Bie-Rocks B, Van Dijk J, Nap AW. Characteristics, expectations and needs of the dutch endometriosis society members. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(4):234-8.